



9200/GP 3749
Attorney Docket No.: HAR-104

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Attention: Box Priority Application

Applicant: Endre Markovits SCHERSL

Title: Composition Containing
Phytosterol and Policosanol
Esters of Fatty Acids for
Reducing Blood Cholesterol
and Triglycerides

Serial No: 09/772,790

Filing Date: 30 JAN 2001

) I hereby certify that this correspondence
) has been sent by U.S. Postal Service
) First Class Mail, addressed to the
) Commissioner of Patents and Trademarks
) Washington, DC, 20231, on 01 NOV 2002

) Susan Vanderwalker 01 NOV 2002
) Susan Vanderwalker date

**COMMUNICATION REGARDING SUBMISSION
OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY APPLICATION**

The Honorable Commissioner
of Patents and Trademarks
Washington, DC 20231

Dear Sir:

Transmitted herewith is a *Certified* copy of the Priority Application in this case, i.e.,
Chilean Patent Application No. 209-2000, filed on January 31, 2000.

Applicant does not believe that any fees are required for the submission of this document.
However, if Applicant's assumption is incorrect, you are hereby authorized to deduct from our
Deposit Account, No. 02-0400 (Baker & McKenzie), the required fee. Applicant is a Large
Entity. **When identifying such a withdrawal, please use our Attorney Docket No. HAR-104.**

November 1, 2002

BAKER & McKENZIE
130 E. Randolph Drive
Chicago, IL 60601
ph: 312/861-8608
fx: 312/861-8937

Respectfully,

David I. Roche

David I. Roche

Reg. No. 20,797

RECEIVED
TECH CENTER 1600/2900
NOV 13 2002



REPUBLICA DE CHILE



MINISTERIO DE ECONOMIA, FOMENTO Y RECONSTRUCCION

DEPARTAMENTO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

CERTIFICADO OFICIAL

El Jefe del Departamento de Propiedad Industrial y el Conservador de Patentes de Invención que suscriben, certifican que las copias (23) adjuntas corresponden a una solicitud de Patente de Invención.

Nº 209-2000

Presentada en Chile con fecha:

31 DE ENERO DE 2000

RECEIVED
NOV 13 2002
TECH CENTER 1600/2900


ROGELIO CAMPUSANO
Conservador de Patentes de Invención




EFRAIM ZAZAR BRAVO MANRIQUEZ
Jefe Departamento de Propiedad Industrial




Santiago, 21 de agosto del 2002.

Best Available Copy

ORIGINAL

INSTRUCCIONES:

1.- LLENE SOLAMENTE LOS RECUADROS DE TONO ROSADO CON CARACTERES NEGROS DE MAQUINARIO MANUSCRITO)
2.- SE ENTIENDE POR PRIORIDAD AQUELLA PROTECCION SOLICITADA O CONCEDIDA ANTERIORMENTE POR EL MISMO INVENTO, GENERALMENTE EN EL EXTRANJERO

22 FECHA DE SOLICITUD DIA MES AÑO 41 DIA MES AÑO		 REPUBLICA DE CHILE MINISTERIO DE ECONOMIA FOMENTO Y RECONSTRUCCION SUBSECRETARIA DE ECONOMIA DEPTO. PROPIEDAD INDUSTRIAL	11 - NUMERO DE PRIVILEGIO
			21 NUMERO DE SOLICITUD 0209-2000
12 TIPO DE SOLICITUD <input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> PATENTE DE PRECAUCIONAL <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD <input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL <input type="checkbox"/> TRANSFERENCIA <input type="checkbox"/> CAMBIO DE NOMBRE <input type="checkbox"/> LICENCIA	PRIORIDAD: TIPO <input type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> PATENTE PRECAUCIONAL <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD <input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL 31 N°: 33 PAIS: 32 FECHA:	ESTADO <input type="checkbox"/> CONCEDIDA <input type="checkbox"/> EN TRAMITE	DOCUMENTOS ACOMPAÑADOS <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input checked="" type="checkbox"/> MEMORIA DESCRIPTIVA <input checked="" type="checkbox"/> PLIEGO DE REIVINDICACIONES <input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS <input type="checkbox"/> PODER <input type="checkbox"/> CESION <input type="checkbox"/> COPIA PRIORIDAD <input type="checkbox"/> PROTOTIPO <input type="checkbox"/> CERTIFICADA <input type="checkbox"/> TRADUCIDA AL ESPAÑOL
TITULO O MATERIA DE LA SOLICITUD Composiciones que contienen ésteres de fitosteroles y policosanoles de ácidos grasos, para la reducción de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.			
71 SOLICITANTE(S): (APELLIDO PATERNO, APELLIDO MATERNO, NOMBRES - CALLE, COMUNA, CIUDAD, PAIS, TELEFONO) Markovits Schersl, Endre - Dagoberto Godoy 2314 Quilpué, Chile, 912077			
72 INVENTOR O CREADOR: (APELLIDO PATERNO, APELLIDO MATERNO, NOMBRES - NACIONALIDAD) Markovits Schersl, Endre - Dagoberto Godoy 2314 Quilpué, Chile, 912077 Chileno			
74 REPRESENTANTE: (APELLIDO PATERNO, APELLIDO MATERNO, NOMBRES - CALLE, COMUNA, CIUDAD, TELEFONO) Markovits Schersl, Endre - Dagoberto Godoy 2314 Quilpué, Chile, 912077			
DECLARO/ DECLARAMOS QUE LOS DATOS QUE APARECEN EN LOS RECUADROS DE TONO ROSADO SON VERDA- DEROS Y TAMBIEN CONOCER EL ART. 44 DE LA LEY N° 19.039 SOBRE PROPIEDAD INDUSTRIAL Y QUE EL PRE- SENTE DOCUMENTO CONSTITUYE UNA SOLICITUD FORMAL.  FIRMA DEL REPRESENTANTE 04.360.513-3			RECEPCION  FIRMA DEL SOLICITANTE 04.360.513-3

RECEIVED
NOV 13 2002
TECH CENTER 1600/2900

RECEIVED
NOV 13 2002
TECH CENTER 1600/2900
PROPIEDAD INDUSTRIAL
RECEPCION DE DOCUMENTOS
CHILE



(19) **REPUBLICA DE CHILE**
MINISTERIO DE ECONOMIA
FOMENTO Y RECONSTRUCCION
SUBSECRETARIA DE ECONOMIA



DEPARTAMENTO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(11) N° REGISTRO

(12) TIPO DE SOLICITUD:

☐

INVENCIÓN

☐

MODELO DE UTILIDAD

☐

PRECAUCIONAL

☐

MEJORA

☐

REVALIDA

(43) Fecha de Publicación:

(51) Int. Cl. °:

(21) Número de Solicitud:

(22) Fecha de Solicitud

(30) Número de Prioridad: (país, n° y fecha)

(72) Nombre Inventor(es): (Incluir dirección)

(71) Nombre Solicitante: (Incluir dirección y tel.)

Markovits, Schersl, Endre
Dagoberto Godoy 2314,
Quilpué, Chile, 912077

Markovits, Schersl, Endre
Dagoberto Godoy 2314,
Quilpué, Chile, 912077

(74) Representante: (Incluir dirección y teléfono)

Markovits, Schersl, Endre
Dagoberto Godoy 2314,
Quilpué, Chile, 912077

(54) Título de la Invención: (máximo 330 caracteres)

Composiciones que contienen ésteres de fitosteroles y policosanoles de ácidos grasos, para la reducción de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

(57) Resumen: (máximo 1600 caracteres)

La presente invención se relaciona con composiciones alimentarias y farmacéuticas útiles para la reducción de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, y el aumento del nivel sérico de HDL, en animales incluidos seres humanos, particularmente composiciones que contienen ésteres de fitosteroles de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 y omega-6 y ésteres de policosanoles de ácidos grasos.

Palabras Clave: Colesterol, Triglicéridos, Fitosterol, Policosanol, Acidos Graso Poli-insaturado, Omega-3, Omega-6.



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con composiciones alimentarias y farmacéuticas útiles para la reducción de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, y el aumento del nivel sérico de HDL, en animales incluidos seres humanos, particularmente composiciones que contienen ésteres de fitosteroles de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 y omega-6 y ésteres de policosanoles de ácidos grasos.

Antecedentes

Una de las áreas de la salud humana más intensivamente estudiadas desde hace varias décadas se relaciona con las dislipidemias o desórdenes del metabolismo de lípidos, particularmente en lo concerniente a los efectos nocivos sobre la salud humana de elevados niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Niveles séricos de colesterol total mayores a 200 mg/dl se han señalado como el principal factor de riesgo de enfermedades coronarias, la causa más frecuente de muerte por enfermedad, sobre todo en países desarrollados. Pero el factor de riesgo no se reduce sólo a niveles altos de colesterol, sino también a los niveles de las diferentes formas que constituyen el colesterol total. Un nivel elevado de lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) constituyen un problema, ya que estas lipoproteínas son las que tienen mayores posibilidades de permanecer en el sistema cardiovascular causando la formación de placas en las arterias coronarias. Así mismo, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) constituyen un factor de riesgo adicional, ya que su función es remover de la corriente sanguínea la forma de colesterol que tiende a tapar las arterias. Por lo tanto, como índice de factor de riesgo de enfermedades coronarias se deben tomar en cuenta tanto los niveles de colesterol total como la razón o cociente colesterol total/colesterol HDL.

Pero no sólo el colesterol, sino también altos niveles séricos de triglicéridos constituyen un factor de riesgo de enfermedades coronarias y una serie de otras complicaciones y enfermedades ("PUFA NEWSLETTER", Vol.2 - N°2 - Junio 1998).

En general, la mayor parte de los tratamientos de las dislipidemias se han centrado en la hipercolesterolemia mediante diversas composiciones tanto alimentarias como farmacéuticas capaces de reducir los niveles séricos de colesterol. Dichas composiciones contienen en muchos



casos esteroides de origen vegetal o fitosteroides, los que se cree que interfieren o dificultan la absorción intestinal del colesterol dietario y su acción estaría fundamentalmente centrada en la disminución del colesterol LDL. Existe una vasta producción científica concerniente a esta materia, que es revisada en documento de patente US 5958913, citando más de 70 referencias respecto de los efectos y mecanismos de acción de los fitosteroides dietarios en la reducción de colesterol sérico.

Patente norteamericana US 5244887 revela un método de elaboración de una composición para su uso como aditivo alimentario que contiene uno o más estanoles, agente solubilizante, antioxidante y un agente dispersante. Los estanoles se obtienen por hidrogenación catalítica de esteroides. La composición alimentaria tiene como fin reducir la absorción del colesterol de los alimentos administrados que lo contienen.

Patente norteamericana US 5932652 revela una composición alimentaria para reducir la absorción de colesterol que contiene sitostanol (beta-sitostanol) y lecitina y, es dispersable en medios acuosos.

La utilización de estanoles (y esteroides) libres para la reducción de colesterol sérico es relativamente poco eficiente para inhibir la absorción de colesterol. Para subsanar dicha deficiencia patente US 5591836 revela la utilización de compuestos del grupo de las saponinas que contienen 5-C-hidroximetilhexosa y esteroles o terpeno, mientras que patente US 5747464 revela la utilización de complejos formados entre beta-sitosterol y pectina. Otra forma de rendir más eficiente la acción inhibitoria de colesterol es mediante la utilización de esteroides esterificados con diversos ácidos grasos. Así, patente US 5958913 revela la utilización de estanol ésteres, principalmente el éster de ácido graso de beta-sitostanol, donde el ácido graso puede tener indistintamente entre 2 a 22 átomos de carbono, y presenta extensos estudios clínicos sobre la eficacia de dichos ésteres para la inhibición de la absorción intestinal de colesterol y la consiguiente disminución de los niveles séricos de colesterol LDL.

Alcoholes primarios con cadena lineal saturada entre 20 a 38 átomos de carbono llamados también alcoholes grasos o alcoholes alifáticos superiores o policosanoles o politriacontanoles, también son efectivos para reducir el nivel de colesterol sérico (no obstante el término policosanoles define alcoholes grasos de entre 20 a 29 átomos de carbono, en lo sucesivo se utilizará indistintamente para referirse a alcoholes grasos con 20 o más átomos de carbono). El mecanismo de acción del efecto antihipercolesterolémico de los alcoholes grasos no se conoce cabalmente, pero se cree que actuarían a nivel de síntesis de colesterol hepático. Se ha demostrado un efecto significativo de policosanoles, una mezcla de alcoholes grasos, en la



reducción tanto del colesterol total como del colesterol LDL en pacientes que sufren de diabetes mellitus. (Omayda Torres y col. Diabetes Care, Vol.18, N° 5, pags. 393-396, 1995 "Treatment of Hypercholesterolemia in NIDDM with Policosanol").

Patente norteamericana US 5856316 revela un proceso para la obtención de alcoholes grasos superiores de la cera de la caña de azúcar y su utilización para el tratamiento de la hipercolesterolemia y otras complicaciones ateroscleróticas. Los alcoholes grasos consisten en una mezcla alcoholes alifáticos con 24 a 34 átomos de carbono y son efectivos hipocolesterolémicos en cantidades entre 1 a 100 mg como dosis diaria.

Patente norteamericana US 5952893 revela una composición para reducir el colesterol sérico que incluye una mezcla de fitosteroles (mezcla de diferentes esteroides de origen vegetal) y policosanoles que juntos tienen un efecto sinérgico. Los fitosteroles de la invención provienen de aceites vegetales y se componen de una mezcla de beta-sitosterol, campesterol y stigmasterol, mientras que los policosanoles se derivan de la cera del salvado de arroz y se componen de una mezcla de alcoholes grasos o alcoholes alifáticos de cadena larga conteniendo entre 22 a 36 átomos de carbono. Dichos policosanoles están disponibles en el mercado ("Rice Bran Wax", Traco Labs Inc.). No obstante, la utilización de fitosteroles y policosanoles conteniendo esteroides y alcoholes grasos libres, dada su escasa solubilidad en la fase micelar de los canales alimentarios afecta seriamente su eficacia para bajar los niveles de colesterol sérico lo que se refleja en la necesidad de utilizar dosis relativamente altas de ambos compuestos.

Una desventaja adicional de las composiciones alimentarias o farmacéuticas que contienen fitosteroles o policosanoles, es que resultan inefectivas para la reducción de los triglicéridos séricos y también inefectivas para el incremento del colesterol HDL.

En consecuencia de lo anterior, un primer objetivo de la presente invención es proveer composiciones alimentarias o farmacéuticas para la reducción de los niveles séricos de colesterol preferentemente en sujetos humanos conteniendo policosanoles fácilmente absorbibles en el tracto digestivo.

Un segundo objetivo de la presente invención es proveer un método para la reducción de los niveles séricos de colesterol preferentemente en sujetos humanos, mediante la administración de composiciones alimentarias o farmacéuticas conteniendo ésteres grasos de policosanoles, donde la cantidad administrada de dichas composiciones contiene entre 1 a 500 mg de ésteres de policosanoles.



Un tercer objetivo de la presente invención es proveer composiciones alimentarias o farmacéuticas útiles para disminuir simultáneamente los niveles de colesterol total y triglicéridos séricos y, elevar el nivel de HDL, preferentemente en sujetos humanos, conteniendo ésteres de fitosteroles, preferentemente de beta-sitosterol o de beta-sitostanol, de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 como el ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido linolénico, o del tipo omega-6 como el ácido linoleico, el ácido araquidónico, sustancias que se han mostrado particularmente efectivas para reducir niveles séricos de triacilgliceroles y elevar a su vez el nivel de colesterol HDL. ("PUFA NEWSLETTER" Vol. 2 - Nº 2 - Marzo 1998). En la presente invención el término fitosteril-PUFA denota una mezcla conteniendo uno o más ésteres formados entre un fitosterol y un ácido graso poliinsaturado de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6, donde dicho éster o mezcla de ésteres constituyen al menos 20% en peso de la mezcla.

Un cuarto objetivo de la presente invención es proveer un método para reducir tanto los niveles totales de colesterol sérico así como los niveles de triglicéridos y, elevar el nivel sérico de HDL, preferentemente en seres humanos, mediante la administración de composiciones alimentarias o farmacéuticas conteniendo fitosteril-PUFA preferentemente de beta-sitosteril o beta-sitostanol, donde la cantidad administrada de dichas composiciones contiene entre 0,1 a 20 g de fitosteril-PUFA.

Un quinto objetivo de la presente invención es proveer un método para reducir los niveles de colesterol sérico preferentemente en humanos inhibiendo tanto la absorción intestinal de colesterol como su biosíntesis en el hígado, efectivo también para reducir los niveles de triglicéridos séricos preferentemente en seres humanos y efectivo también para el aumento del nivel de HDL preferentemente en seres humanos, mediante la administración de composiciones alimentarias o farmacéuticas conteniendo ésteres de policosanol y fitosteril-PUFA, preferentemente beta-sitosteril o beta-sitostanol, donde la cantidad administrada de dichas composiciones contiene entre 0,1 a 20 g de fitosteril-PUFA y entre 1 a 500 mg de ésteres de policosanoles.

Descripción de la invención

El primer objetivo de la presente invención se logra haciendo reaccionar en presencia de un catalizador apropiado, policosanoles con una composición conteniendo ésteres etílicos o metílicos de ácidos grasos que contienen entre 2 y 22 átomos de carbono, preferentemente entre 14 y 22 átomos de carbono. Un catalizador apropiado para la reacción es etilato de sodio en concentraciones entre 0,1 a 5,0 % en peso de la mezcla reaccionante. La reacción se puede llevar a cabo en un reactor agitado, bajo presión reducida (presión absoluta menor que 50 mbar) y a



temperaturas entre 50 a 100 °C. El producto de la reacción de transesterificación es una mezcla de ésteres formados entre los alcoholes grasos del policosanol y los residuos de ácido graso de la composición conteniendo ésteres metílicos o etílicos de dichos ácidos grasos. El alcohol metílico o etílico formado por la reacción es removido por la aplicación de vacío. En la presente invención por policosanoles se entiende una mezcla que contiene alcoholes alifáticos de cadena larga, entre 20 a 38 átomos de carbono, donde el contenido total de alcoholes alifáticos es al menos 20 % en peso de la mezcla. Por ésteres de policosanoles se entiende una mezcla que contiene al menos 20 % en peso de la mezcla de ésteres de alcoholes alifáticos de 20 a 38 átomos de carbono y ácidos grasos de 2 a 22 átomos carbonos.

Policosanoles con 20 a 26 átomos de carbono se pueden obtener de la fracción neutra de tall-oil, como se describe en solicitud de patente chilena N° 873/98. Policosanoles con 22 a 36 átomos de carbono se pueden disponer de diferentes fuentes como las ceras de la caña de azúcar según el procedimiento revelado en patente US 5856316, de las ceras del salvado de arroz, etc. La composición media de los policosanoles de las fuentes mencionadas se indica en la Tabla I, donde la composición se expresa en % en peso de cada alcohol graso relativo al total de alcoholes grasos en la mezcla.

Puede observarse a partir de la Tabla I que ninguna las tres fuentes proporcionan entre sí toda la gama de policosanoles entre 20 y 36 átomos de carbono, pero sí lo hacen en forma combinada.

Los ésteres etílicos o metílicos de ácidos grasos se obtienen convenientemente a partir de un aceite vegetal o animal por técnicas conocidas en el estado del arte, consistentes en la saponificación del aceite seguida de la separación del glicerol y jabones resultantes de la saponificación. Los jabones son acidulados para su transformación en ácidos grasos y estos últimos esterificados con metanol o etanol en presencia de ácido sulfúrico como catalizador.

El proceso de producción de ésteres de policosanoles de la presente invención es libre de solventes, de modo que dichos ésteres que tienen buena miscibilidad con aceites y grasas se pueden incorporar convenientemente en diferentes alimentos grasos como aceite comestible, margarinas, mantecas, mayonesa, salsas, leche y sus derivados, etc. De este modo se logra un objetivo de la presente invención que es proveer una composición alimentaria conteniendo policosanoles fácilmente absorbibles en el tracto digestivo, capaz de reducir los niveles de colesterol sérico en dosis relativamente bajas. Dichos policosanoles fácilmente absorbibles son los ésteres de policosanoles de la presente invención, los que administrados periódicamente en la composición alimentaria proveen efectivamente entre 1 a 500 mg de ésteres grasos de alcoholes alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono. Dicha administración puede lograrse a



través de la incorporación de los ésteres en un alimento graso, donde dicho alimento graso puede consumirse directamente, por ejemplo como margarinas, helados o yoghurt, o ser utilizado como ingrediente de otros alimentos (alimentos horneados por ejemplo).

Tabla I: Composición relativa de alcoholes grasos de distintas fuentes

Alcohol graso	Tall oil	Cera de salvado de arroz	Cera de caña de azúcar
Eicosanol C20	0,2	--	--
Heneicosanol C21	0,1	--	--
Docosanol C22	50,7	1,1	--
Tricosanol C23	2,7	--	--
Tetracosanol C24	45,0	11,6	0,7
Pentacosanol C25	0,3	--	--
Hexacosanol C26	1,0	10,6	8,0
Heptacosanol C27	--	--	3,5
Octacosanol C28	--	20,2	66,0
Nonacosanol C29	--	--	0,8
Triacotanol C30	--	30,1	13,5
Dotriacotanol C32	--	16,8	6,0
Tetratriacontanol C34	--	8,0	1,5
Hexatriacontanol C36	--	1,4	--

Así mismo, los ésteres de policosanoles pueden ser administrados en una composición farmacéutica, suministrados en la forma de cápsulas conteniendo una dosis efectiva entre 1 a 500 mg de ésteres grasos de alcoholes alifáticos de cadena larga por cápsula. Las cápsulas pueden contener también un vehículo o diluyente apropiado, como por ejemplo un aceite comestible o acetato de tocoferol. Así mismo, la composición farmacéutica puede proveerse en la forma de comprimidos formulados con excipientes farmacéuticamente aceptables conteniendo una dosis efectiva entre 1 a 500 mg de ésteres grasos de alcoholes alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono por comprimido, lográndose el segundo objetivo de la presente invención.

De igual modo, los ésteres de policosanoles pueden ser administrados en una forma farmacéutica, suministrados en cápsulas conteniendo una dosis efectiva entre 1 a 500 mg de ésteres grasos de alcoholes alifáticos de cadena larga por cápsula. Además, se puede suministrar los ésteres de policosanoles en dispensadores, lográndose también el segundo objetivo de la presente invención.

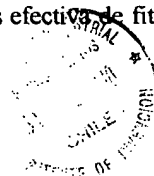


El tercer objetivo de la presente invención es proveer un método para la elaboración de composiciones útiles para disminuir simultáneamente los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. Dicho método comprende esterificar fitosteroles con composiciones conteniendo ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 o del tipo omega-6. En la presente invención por fitosteroles se entiende una mezcla conteniendo uno o más esteroides de origen vegetal, donde dicha mezcla contiene al menos 20 % de esteroides en peso, donde dichos esteroides provienen preferentemente de la fracción neutra o insaponificable de los jabones de licor negro del proceso de pulpeo de la celulosa o del pitch de tall oil o del desgomado de aceites vegetales. El término esteroide comprende también los estanoles.

Este objetivo de la presente invención se logra haciendo reaccionar en presencia de un catalizador apropiado, fitosteroles con una composición conteniendo ésteres etílicos o metílicos de ácidos grasos que contienen al menos 20 %, referido al contenido de ésteres, de ésteres de los ácidos grasos poliinsaturados tipo omega-3 de cadena larga, como por ejemplo el ácido eicosapentaenoico o ácido docosahexaenoico o de los ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-6 de cadena larga como por ejemplo el araquidónico. Una composición de este tipo se denomina PUFA. Un catalizador apropiado para la reacción es etilato de sodio en concentraciones entre 0,1 a 5,0 % en peso de la mezcla reaccionante. La reacción se puede llevar a cabo en un reactor agitado, bajo presión reducida (presión absoluta menor que 50 mbar) y a temperaturas entre 50 a 150 °C. El producto de la reacción de la esterificación es una mezcla de ésteres formados entre los esteroides del fitosterol y los residuos de ácido graso contenidos en los ésteres metílicos o etílicos. El alcohol metílico o etílico formado por la reacción es removido por la aplicación de vacío. En la presente invención el producto de la reacción de fitosteroles y una composición PUFA se denomina ésteres de fitosteril-PUFA o fitosteril-PUFA.

El proceso de producción de fitosteril-PUFA de la presente invención es libre de solventes, de modo que dichos ésteres que son líquidos a temperatura de ambiente, tienen buena miscibilidad con aceites y grasas, se pueden incorporar convenientemente en diferentes alimentos grasos como aceite comestible, margarinas, mantecas, mayonesa, salsas, leche, y sus derivados, etc. Cuando dichos alimentos por sí sólo o como parte integrante de composiciones alimentarias, son administrados periódicamente en cantidades que proporcionan entre 0,1 a 20 g de éster o ésteres de esteroides y ácidos grasos omega-3 u omega-6, se logra el tercer objetivo de la presente invención que es proveer una composición alimentaria útil para la reducción simultánea de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos y el aumento del nivel sérico de HDL.

Así mismo, los fitosteril-PUFA pueden ser administrados en forma de una composición farmacéutica, suministrado en la forma de cápsulas conteniendo una dosis efectiva de fitosteril-



PUFA por cápsula. Las cápsulas pueden contener también un vehículo o diluyente apropiado, como por ejemplo un aceite comestible o acetato de tocoferol. Así mismo, la composición farmacéutica puede proveerse en la forma de comprimidos formulados con excipientes farmacéuticamente aceptables conteniendo una dosis efectiva de fitosteril-PUFA. De esta manera se logra el cuarto objetivo de la presente invención.

De igual modo, los fitosteril-PUFA pueden ser administrados en una forma farmacéutica, suministrado en la forma de cápsulas conteniendo una dosis efectiva de fitosteril-PUFA por cápsula. Además, resulta conveniente suministrar los fitosteril-PUFA en dispensadores, lográndose también el cuarto objetivo de la presente invención.

Una composición PUFA se puede obtener convenientemente a partir de aceite de pescado. Para ello el aceite de pescado se enfría a una determinada temperatura y por un tiempo determinado (proceso de winterización). Luego de separar las fases sólida y líquida formadas, se procede con la fase líquida como descrito más arriba para la preparación de ésteres metílicos o etílicos de ácidos grasos en general a partir de un aceite. Una composición típica de PUFA tiene la siguiente composición media:

Tabla II: Composición promedio de PUFA

Compuesto	% peso
C14:0	0,0
C16:0	0,0
C16:1n7	1,3
C16:2n4	1,6
C16:3n4	2,8
C18:0	0,0
C18:1n9	6,6
C18:4n3	5,3
C20:4n6	1,7
C20:4n3	1,2
C20:5n3	41,2
C22:1n9	2,1
C22:5n3	6,2
C22:6n3	26,3



El quinto objetivo de la presente invención se logra incorporando fitosteril-PUFA y ésteres de policosanol en diferentes alimentos grasos como aceite comestible, margarinas, mayonesa, salsas, leche y sus derivados, etc. La ingesta periódica de tales alimentos, ya sea solos o como ingrediente de otros alimentos, en una cantidad que proporcione entre 1 a 500 mg de ésteres grasos de alcoholes alifáticos de cadena larga de entre 20 a 38 átomos de carbono y entre 0,1 a 20 g de éster o ésteres de esteroides y ácidos grasos omega-3 u omega-6, es útil, preferentemente en humanos, para reducir los niveles de colesterol sérico inhibiendo tanto la absorción intestinal de colesterol como su biosíntesis en el hígado y efectivo también para reducir los niveles de triglicéridos séricos y efectivo también en elevar el nivel de HDL.

Así mismo, una mezcla de fitosteril-PUFA y de ésteres de policosanol puede ser utilizada en la forma de una composición farmacéutica, suministrada en la forma de cápsulas que contienen una dosis efectiva de fitosteril-PUFA y ésteres grasos de alcoholes alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono. Las cápsulas pueden contener también un vehículo o diluyente apropiado, como por ejemplo un aceite comestible o acetato de tocoferol. Así mismo, la composición farmacéutica puede proveerse en la forma de comprimidos formulados con excipientes farmacéuticamente aceptables conteniendo una dosis efectiva de fitosteril-PUFA y ésteres grasos de alcoholes alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono. De esta manera se logra el quinto objetivo de la presente invención.

De igual modo, la mezcla de fitosteril-PUFA y de ésteres de policosanol pueden ser administrados en una forma farmacéutica, suministrado en la forma de cápsulas conteniendo una dosis efectiva de fitosteril-PUFA y ésteres de policosanoles por cápsula. Además, resulta conveniente suministrar la mezcla de fitosteril-PUFA y ésteres de policosanoles en dispensadores, lográndose también el quinto objetivo de la presente invención.

En la presente invención, excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden entre otros, sacarosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, celulosa policristalina, polietilenglicol, gelatina, etc. De igual modo, sustancias alimentarias adecuadas para los objetivos de la presente invención comprenden aceite comestible, margarinas, mantecas, mayonesa, salsas, leche y sus derivados, etc.

Los principios activos de la presente invención, es decir los ésteres de policosanoles o los fitosteril-PUFA o sus mezclas, pueden ser administrados periódicamente, ya sea diariamente, día por medio o con la periodicidad recomendada, conteniendo una dosis efectiva del principio activo para la periodicidad utilizada.



Los ejemplos a continuación ilustran como llevar la presente invención.

Ejemplos

Las materias primas utilizadas en el desarrollo de los ejemplos que siguen fueron obtenidas en los laboratorios de la empresa Härting S.A., Santiago, Chile. La composición de las mismas es la siguiente:

Nombre del Producto	Fitosteroles
Origen	Esteroles Vegetales
Composición	>95% de esteroles (avenasterol, brassicasterol, campesterol, campestanol, stigmasterol, β -sitosterol, β -sitostanol)
% no volátiles	<0,5%
Nombre del Producto	Policosanoles
Origen	Alcoholes grasos de Madera
Composición	>99% de alcoholes grasos superiores
% no volátiles	<0,5%
Nombre del Producto	Etil-PUFA
Origen	Esteres etílicos de ácidos grasos poliinsaturados de aceite de pescado
Composición	>95% de ésteres etílicos de ácidos grasos poliinsaturados
% no volátiles	<0,5%

1. Preparación de ésteres de policosanol

En un balón de 500 ml se pesan 104,3 g de Etil-PUFA y 98,5 g de Policosanoles. El balón conectado a un rotavapor se calienta a una presión reducida de 5 mbar y una temperatura de 80 °C por 120 min. Seguidamente se rompe vacío con nitrógeno y se agregan 2,5 g de etilato de sodio Merck (número de catálogo 820871). Nuevamente se lleva el sistema a las condiciones de presión y temperatura antes descritas y se mantienen durante 24 horas, al cabo de las cuales, se rompe vacío con nitrógeno. El producto resultante se mezcla con agua caliente y se separa la fase oleosa y se seca en estufa a vacío, obteniéndose 103,1 gr de ésteres de policosanoles.



2. Preparación de un alimento con policosanol éster

Una porción de ésteres de policosanoles del ejemplo 1 se mezcló con aceite de maíz (3% en peso de la mezcla) y se preparó una mayonesa de la siguiente composición:

Ingrediente	%
Mezcla aceite policosanol 3%	70.0
Agente espesante	1.5
Sal	1.0
Azúcar	1.0
Vinagre (4 % peso)	6.0
Agua	17.0
Lecitina de Soya	1.5
Mostaza	2.0
Total	100.0

La mayonesa se preparó utilizando un homogenizador casero. Sus propiedades organolépticas no difieren de una mayonesa convencional.

3. Preparación de Fitosterol-PUFA

En un balón de 500 ml se pesan 118,4 g de Etil-PUFA y 140,0 g de Fitosteroles. El balón conectado a un rotavapor se calienta a una presión reducida de 5 mbar y una temperatura de 95 °C por 120 min. Seguidamente se rompe vacío con nitrógeno y se agregan 4,2 g de etilato de sodio Merck (número de catálogo 820871). Nuevamente se lleva el sistema a las condiciones de presión y temperatura antes descritas y se mantienen durante 24 horas, al cabo de las cuales, se rompe vacío con nitrógeno. El producto resultante se mezcla con agua caliente y se separa la fase oleosa y se seca en estufa a vacío, obteniéndose 156,3 gr de Fitosteril-PUFA.

4. Preparación de un alimento con Fitosterol-PUFA

Una porción de Fitosteril-PUFA del ejemplo 3 se mezcló con una manteca. Para ello, se funden 1000 gr de manteca de cerdo a 100 °C en baño maría y se le incorporan con mezclado 10 gr de Fitosteril-PUFA.

La manteca así preparada se utilizó en la elaboración de pan, conteniendo 20% de materia graso respecto a la harina utilizada.



Las características organolépticas del pan no difirieron del pan común.

5. Ensayo nutricional en ratas

Efecto del esteril-PUFA sobre los lípidos hepático y sérico en ratas.

24 ratas Sprague Dawley machos, divididos en forma aleatoria en cuatro grupos de seis animales cada uno, fueron alimentados durante nueve días, con una dieta como sigue: Un grupo, denominado C0 fue alimentado con un alimento basal consistente en "pellets" Champion molidos y mezclados con aceite de maíz (3.3 % en peso de la mezcla). Un segundo grupo, C1 fue alimentado con una dieta consistente en alimento basal mezclado con colesterol (1 % en peso de la mezcla). Un tercer grupo, A1 se alimentó con una mezcla conteniendo alimento basal, 1 % de colesterol y 1 % de estanol ésteres. Finalmente un cuarto grupo A2 fue alimentado con una mezcla de alimento basal, 1 % de colesterol y 1 % de Fitosteril-PUFA. Los porcentajes son en peso de la mezcla.

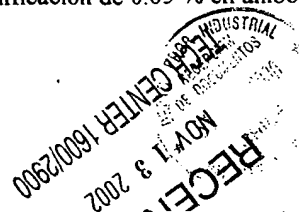
Los estanol ésteres consisten en una mezcla de ésteres de beta-sitostanol y campestanol de ácidos grasos provenientes del aceite raps fueron preparados por la empresa Harting S.A. según se describe en US 5958913. Los ésteres de Fitosteril-PUFA se prepararon según ejemplo 3. El tratamiento dietético fue individual con control de peso corporal e ingesta dietética. Al término del período de alimentación, se midieron el contenido total de lípidos y de colesterol en el hígado, y el contenido de colesterol total y triglicéridos en el suero de cada animal. Los resultados obtenidos se indican en las tablas I y II

Tabla I: Lípidos totales y colesterol total en hígado

	Lípidos totales (mg/g hígado)	Colesterol (mg/g hígado)
C ₀	34.99±2.23 (5)	1.53±0.12 (5)
C ₁	40.22±0.99 (5)	2.82±0.19 (6)
A ₁	30.66±1.44 (6)	1.28±0.15 (5)
A ₂	28.79±1.48 (4)	0.99±0.004 (5)

Las cifras representan mg/g de hígado y los resultados se presentan como promedio por grupo ± error estándar de la muestra. Los valores entre paréntesis indican el número de muestras analizadas.

El análisis de los resultados de la Tabla I, mediante comparación de las medias de a dos en dos, usando el test de Student indica: Diferencia significativa tanto para lípidos totales como para colesterol total entre el grupo C1 y A1 o A2 con nivel de significación de 0.05 % en ambos



casos y una diferencia también significativa entre los grupos A1 y A2 con un nivel de significación de 10 % para lípidos totales y con nivel de significación de 0.05 % para el colesterol total.

Tabla II: Colesterol total y triglicéridos en el suero

	Colesterol Total	Triglicéridos
C0	68.44 ± 7.13 (6)	21.75 ± 2.16 (6)
C1	140.17 ± 7.80 (6)	34.11 ± 3.36 (5)
A1	120.68 ± 11.14 (5)	33.42 ± 6.26 (4)
A2	126.10 ± 3.81 (5)	29.74 ± 4.13 (5)

Las cifras representan mg/dl y los resultados se presentan como promedio por grupo \pm error estándar de la muestra. Los valores entre paréntesis indican el número de muestras analizadas.

De los resultados se desprende: En cuanto al colesterol total sérico existe una diferencia significativa entre el grupo C1 y los grupos A1 o A2 con nivel de significación de 1%, pero entre los grupos A1 y A2 no existe diferencia significativa con nivel de significación de 10 %. Respecto de los triglicéridos entre el grupo C1 y el grupo A1 no hay diferencia significativa con nivel de significación de 10 %, pero entre el grupo C1 y el grupo A2 hay una diferencia significativa con nivel de significación de 10 %. Así mismo, entre los grupos A1 y A2 hay una diferencia significativa con nivel de significación de 20 %

En adición, se midió el nivel sérico de colesterol HDL en el grupo A1 y A2, según tabla 3:

Tabla III: Nivel sérico de colesterol HDL

	HDL
A1	37.96 ± 1.97 (6)
A2	41.78 ± 1.65 (5)

Las cifras representan mg/dl y los resultados se presentan como promedio por grupo \pm error estándar de la muestra. Los valores entre paréntesis indican el número de muestras analizadas.

En el grupo A2 hubo un aumento significativo del colesterol HDL con respecto al grupo A1 con un nivel de significación de 1%.



Modificaciones a la presente invención podrán formularse por aquellos versados en el estado del arte, por lo tanto se comprende que esta invención no está necesariamente limitada a las formulaciones alimentarias y farmacéuticas y metodologías de suministro descritas, sino que más bien, se ha intentado cubrir todas las modificaciones que caben dentro del espíritu y alcance de la invención, como se describen y reivindican a continuación.



Reivindicaciones.

- 1.- Una composición alimentaria apta para la reducción de los niveles séricos de colesterol en animales o seres humanos CARACTERIZADA porque comprende una mezcla de una sustancia alimentaria y uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono.
- 2.- La composición alimentaria según reivindicación 1 CARACTERIZADA porque los ácidos grasos son ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-3 o omega-6.
- 3.- Una composición farmacéutica apta para la reducción de los niveles séricos de colesterol en animales o seres humanos CARACTERIZADA porque comprende una mezcla de uno más excipientes farmacéuticamente aceptables y uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono.
- 4.- La composición farmacéutica según reivindicación 3 CARACTERIZADA porque los ácidos grasos son ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-3 o omega-6.
- 5.- Una composición alimentaria o farmacéutica según reivindicación 1 o 3 CARACTERIZADA porque los ésteres se producen por transesterificación de los ésteres metílicos o etílicos de ácidos grasos con alcoholes primarios alifáticos en un proceso libre de solventes orgánicos.
- 6.- Una composición alimentaria o farmacéutica según reivindicación 5 CARACTERIZADA porque la transesterificación se produce en presencia de 0,1 a 5% en peso de etilato de sodio basado en el peso de los reaccionantes, a temperaturas entre 50 a 120 °C y a una presión absoluta menor que 5 mbar.
- 7.- Un método para reducir los niveles de colesterol sérico en animales o seres humanos CARACTERIZADO porque comprende la administración periódica al sujeto de una sustancia alimentaria conteniendo uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono o la administración periódica de una composición alimentaria conteniendo la sustancia alimentaria que contiene uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono.
- 8.- El método según reivindicación 7 CARACTERIZADO porque los ésteres son de ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-3 o omega-6.



9.- El método según reivindicaciones 7 o 8 CARACTERIZADO porque la sustancia alimentaria se escoge del grupo que comprende aceite comestible, margarina, manteca, mayonesa, aderezos para ensaladas, leche y sus derivados.

10.- El método según reivindicación 7, 8 o 9 CARACTERIZADO porque la administración de la sustancia alimentaria conteniendo uno o más ésteres o la administración de la composición alimentaria conteniendo dicha sustancia alimentaria que contiene uno o más ésteres, suministra entre 1 a 500 mg de éster o ésteres.

11.- Un método para reducir los niveles de colesterol sérico en animales o seres humanos CARACTERIZADO porque comprende la administración periódica al sujeto de una forma farmacéutica conteniendo uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono.

12.- El método según reivindicación 11 CARACTERIZADO porque los ésteres son de ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-3 o omega-6.

13. El método según reivindicaciones 11 o 12 CARACTERIZADO porque la forma farmacéutica se provee en forma de cápsulas, tabletas o similares, conteniendo entre 1 a 500 mg de éster o ésteres.

14.- Un método para reducir los niveles de colesterol sérico en animales o seres humanos CARACTERIZADO porque comprende la administración periódica al sujeto de una composición farmacéutica conteniendo uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15.- El método según reivindicación 14 CARACTERIZADO porque los ésteres son de ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-3 o omega-6.

16.- El método según reivindicaciones 14 o 15 CARACTERIZADO porque los excipientes se escogen del grupo que comprende lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, gelatina, polietilenglicol o acetato de tocoferol.

17.- El método según reivindicaciones 14, 15 o 16 CARACTERIZADO porque la composición farmacéutica se provee en forma de cápsulas, tabletas o similares, conteniendo entre 1 a 500 mg de éster o ésteres.



18- Una composición alimentaria apta para la reducción de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos o el aumento del nivel sérico de HDL en animales o seres humanos CARACTERIZADA porque comprende una mezcla de una sustancia alimentaria y uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol.

19. Una forma farmacéutica apta para la reducción de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos o el aumento del nivel sérico de HDL en animales o seres humanos CARACTERIZADA porque comprende uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol.

20.- Una composición farmacéutica apta para la reducción de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos o el aumento del nivel sérico de HDL en animales o seres humanos CARACTERIZADA porque comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol.

21.- Una composición alimentaria o farmacéutica según reivindicaciones 18, 19 o 20 CARACTERIZADA porque el fitosterol es avenasterol, brassicasterol, campesterol, campestanol, stigmasterol, beta-sitosterol o beta-sitostanol.

22.- Una composición alimentaria o farmacéutica según reivindicaciones 18, 19, 20 o 21 CARACTERIZADA porque los ésteres se producen por transesterificación de ésteres metílicos o etílicos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 con fitosterol en un proceso libre de solventes orgánicos.

23.- Una composición alimentaria o farmacéutica según reivindicación 22 CARACTERIZADA porque la transesterificación se produce en presencia de 0,1 a 5% en peso de etilato de sodio, basado en el peso de los reaccionantes, a temperaturas entre 70 a 150 °C y a una presión absoluta menor que 5 mbar.

24.- Un método para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos sérico o aumentar el nivel sérico de HDL en animales incluidos seres humanos CARACTERIZADO porque comprende la administración periódica al sujeto de una sustancia alimentaria conteniendo uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol o la administración de una composición alimentaria conteniendo dicha sustancia alimentaria que



contiene uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol.

25.- El método según reivindicación 24 CARACTERIZADO porque el fitosterol es avenasterol, brassicasterol, campesterol, campestanol, stigmasterol, beta-sitosterol o beta-sitostanol.

26.- El método según reivindicaciones 24 o 25 CARACTERIZADO porque la sustancia alimentaria se escoge del grupo que comprende aceite comestible, margarina, manteca para hornear, mayonesa, aderezos para ensaladas o leche y sus derivados.

27.- El método según reivindicación 24, 25 o 26 CARACTERIZADO porque la administración de la sustancia alimentaria conteniendo uno o más ésteres o la ingesta periódica de la composición alimentaria conteniendo dicha sustancia alimentaria que contiene uno o más ésteres suministra entre 0,1 a 20 g de éster o ésteres.

28.- Un método para reducir los niveles séricos de colesterol y triglicérido o aumentar el nivel sérico de HDL en animales o seres humanos CARACTERIZADO porque comprende la administración periódica al sujeto de una forma farmacéutica conteniendo uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol.

29.- El método según reivindicación 28 CARACTERIZADO porque el fitosterol es avenasterol, brassicasterol, campesterol, campestanol, stigmasterol, beta-sitosterol o beta-sitostanol.

30.- El método según reivindicaciones 28 o 29 CARACTERIZADO porque la composición farmacéutica se provee en forma de cápsulas, tabletas o similares, conteniendo al menos 0,1 g de éster o ésteres.

31.- Un método para reducir los niveles séricos de colesterol y triglicérido o aumentar el nivel sérico de HDL en animales o seres humanos CARACTERIZADO porque comprende la administración periódica al sujeto de una composición farmacéutica conteniendo uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

32.- El método según reivindicación 31 CARACTERIZADO porque el fitosterol es avenasterol, brassicasterol, campesterol, campestanol, stigmasterol, beta-sitosterol o beta-sitostanol.



33.- El método según reivindicaciones 31 o 32 CARACTERIZADO porque los excipientes se escogen del grupo que comprende lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, gelatina, polietilenglicol y acetato de tocoferol.

34.- El método según reivindicaciones 31, 32 o 33 CARACTERIZADO porque la composición farmacéutica se provee en forma de cápsulas, tabletas o similares, conteniendo al menos 0,1 g de éster o ésteres.

35.- Una composición alimentaria apta para bajar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos o aumentar el nivel sérico de HDL en animales o seres humanos CARACTERIZADA porque comprende una sustancia alimentaria, uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono y uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturado de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol.

36.- Una composición farmacéutica apta para bajar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos o aumentar el nivel sérico de HDL en animales o seres humanos CARACTERIZADA porque comprende uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono, uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable.

37. Una composición alimentaria o farmacéutica según reivindicaciones 35 o 36 CARACTERIZADA porque los ácidos grasos del éster o ésteres de policosanol son ácidos poliinsaturados del tipo omega-3 u omega-6

38.- Una composición alimentaria o farmacéutica según reivindicaciones 35, 36 o 37 CARACTERIZADA porque el fitosterol es avenasterol, brassicasterol, campesterol, campestanol, stigmasterol, beta-sitosterol o beta-sitostanol.

39.- Un método para bajar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos o aumentar el nivel sérico de HDL en animales o seres humanos CARACTERIZADO porque comprende la administración periódica al sujeto de una composición alimentaria que comprende una sustancia alimentaria, uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono y uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol o la



administración periódica de una composición alimentaria conteniendo la sustancia alimentaria que contiene dichos ésteres.

40.-El método según reivindicaciones 39 CARACTERIZADA porque los ácidos grasos del éster o ésteres de policosanol son ácidos poliinsaturados del tipo omega-3 u omega-6.

41.- El método según reivindicación 39 CARACTERIZADO porque el fitosterol es avenasterol, brassicasterol, campesterol, campestanol, stigmasterol, beta-sitosterol o beta-sitostanol.

42.- El método según reivindicaciones 39 CARACTERIZADO porque la sustancia alimentaria se escoge del grupo consistente en aceite comestible, margarina, manteca para hornear, mayonesa, aderezos para ensaladas o leche y sus derivados.

43.- El método según reivindicaciones 39, 40, 41 o 42 CARACTERIZADO porque la administración de la sustancia alimentaria o de la composición alimentaria conteniendo dicha sustancia alimentaria, suministra 1 a 500 mg de uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono y suministra 0,1 a 20 g de uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol.

44.- Un método para bajar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos o aumentar el nivel sérico de HDL en animales o seres humanos CARACTERIZADO porque comprende administrar al sujeto una composición conteniendo uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono, uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable.

45.- El método según reivindicación 44 CARACTERIZADO porque los ácidos grasos del éster o ésteres de policosanol son ácidos poliinsaturados del tipo omega-3 u omega-6.

46.- El método según reivindicación 44 CARACTERIZADO porque el fitosterol es avenasterol, brassicasterol, campesterol, campestanol, stigmasterol, beta-sitosterol o beta-sitostanol.

47.- El método según reivindicaciones 44, 45 o 46 CARACTERIZADO porque el o los excipientes se escogen del grupo que comprende lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, gelatina, polietilenglicol y acetato de tocoferol.



- 48.- El método según reivindicaciones 44, 45, 46 o 47 CARACTERIZADO porque la composición farmacéutica se administra periódicamente en cápsulas, tabletas o similares conteniendo éstas entre 1 a 500 mg de uno o más ésteres de ácidos grasos de 2 a 22 átomos de carbono y alcoholes primarios alifáticos de cadena larga de 20 a 38 átomos de carbono y al menos 0.1 g de uno o más ésteres de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo omega-3 u omega-6 y fitosterol.

